

PCT/EP 00/02042

epo0 | 2042

4

PA 200828

REC'D 01 MAY 2000
WIPO PCT

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 31, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/124,957

FILING DATE: March 18, 1999

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS




P. R. GRANT
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(b)(2).

JC490 U.S. PTO
66/8T/CO

Docket Number	512100-2001			Type a plus sign (+) inside this box →
INVENTOR(S)/APPLICANT(S)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
KLEIN	Robert		Wikingerstr. 3, D-56567 Neuweid, Germany	
MECONI	Reinhold		Alemannestr. 42, D-56567 Neuweid, Germany	
TITLE OF INVENTION				
TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
William F. Lawrence, Esq. Frommer Lawrence & Haug LLP 745 Fifth Avenue				
STATE	New York	ZIP CODE	10151	COUNTRY U.S.A.
ENCLOSED APPLICATION PARTS (Check all that apply)				
<input checked="" type="checkbox"/> Specification	Number of Pages <u>8</u> (claims 1-6 at pages 9, Abstract at page 10)			<input type="checkbox"/> Small Entity Statement
<input checked="" type="checkbox"/> Drawing(s)	Number of Sheets <u>1</u>			<input type="checkbox"/> Other (specify)
METHOD OF PAYMENT (check one)				
<input checked="" type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(S)	
<input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 50-0320			\$150.00	

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

 No. Yes, the name of the U.S. government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

William F. Lawrence

DATE

March 18, 1999

TYPED OR PRINTED NAME

William F. Lawrence

REGISTRATION NO. (if appropriate)

28,029

 Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Burden Hour Statement This form is estimated to take 2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Office of Assistance Quality and Enhancement Division, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231, and to the Office of Information and Regulatory Affairs, Office of Management and Budget (Project 0651-0037), Washington, DC 20503 DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.

Transdermales therapeutisches System und Verfahren zu seiner Herstellung**5 Beschreibung**

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) und Verfahren zu seiner Herstellung

- 10 Therapeutische Systeme zur transdermalen Verabreichung von Arzneimitteln, wie Nikotin, Nitroglycerin, Sexualhormonen, Scopolamin, Fentanyl sind bekannt. Geeignete Systeme sind z.B. in der Internationalen Anmeldung DE 87/00372 (WO 88/01516) beschrieben. Derartige Systeme enthalten als wesentliche Merkmale eine der Haut abgewandte und für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht, mindestens 15 ein Wirkstoffdepot, eine Wirkstoffverteilungseinrichtung, die mit dem Wirkstoffdepot in Verbindung steht, eine Steuereinrichtung, die die Abgabe des Wirkstoffs durch das System steuert, und eine haftklebende Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf der Haut. Dabei kann die Wirkstoffverteilungseinrichtung mit der Steuereinrichtung zu einer Reservoirmatrix kombiniert sein, die eine oder mehrere 20 räumlich definiert zueinander angeordnete, diskrete Wirkstoffdepots mit einer höheren Wirkstoffkonzentration als in der Reservoirmatrix aufweist.
- In der WO 88/01516 ist angegeben, daß das Depot auch inerte Hilfsstoffe aufweisen kann wie Stützmaterialien, welche das Wirkstoffdepot gegenüber Druck- und Zug- 25 Anwendung unempfindlich machen, sowie Trägerstoffe. Das Stützmaterial kann nach der US-PS 5,820,876 als inerter Hilfsstoff ein planares Gewebe (Stützgewebe) sein, durch das die Verteilung des Wirkstoffs innerhalb des Depots bewirkt und gefördert wird. Eine spezielle Ausführungsform ist auch in der Figur 5 beider Druckschriften offenbart, wonach sich auf einer Rückschicht eine Klebstoffschicht befindet, auf der der 30 Wirkstoff, ggf. mit Hilfsstoffen, wie Material zum Erleichtern der Verarbeitbarkeit des Wirkstoffs, oder Trägermaterialien, wie Geweben versehen ist. Das Stützgewebe kann auch als Vlies vorliegen. Als geeignet sind in den Beispielen Vliesstoffe (Fasergemisch Zellwolle/Baumwolle 50:50 mit einem Flächengewicht von 80 g/m², Paratex II/80 der

Firma Lohmann GmbH & Co. KG bzw. Fasergemisch Zellwolle/Baumwolle 70:30 mit einem Flächengewicht von 40 g/m², Paratex III/40 der Firma Lohmann GmbH & Co. KG) offenbart. In beiden Beispielen heißt es erläuternd, daß der Vliesstoff als Stützgewebe bzw. zur Unterstützung der gleichmäßigen Verteilung des Nikotins als 5 inerter Hilfsstoff im Sinne der Beschreibungseinleitung wirkt.

Eine andere Form eines transdermalen therapeutischen Systems wird in der US-PS 4,597,961 beschrieben. Danach wird die Abgabe des Wirkstoffs in der Regel durch eine mikroporöse Membran gesteuert. Bei der Beschreibung der Figur 2 wird 10 erwähnt, daß das Reservoir 114 ein geeignetes absorbierendes Material 122 enthalten könne, wie einen Schwamm oder Baumwolle, auf dem die gewünschte Menge an flüssigem Nikotin absorbiert sei. Ergänzend wird im Beispiel 4 ausgeführt, das Reservoir 114 enthalte eine dichte Matrix eines inerten faserigen oder porösen Materials, wie Baumwolle, um einen Verlust von Nikotin zu vermeiden. Der Begriff „Matrix“ wird hier jedoch für einen gänzlich anderen technischen Gegenstand 15 gebraucht als in der WO 88/01516 und der US-PS 5,820,876.

Bekannt ist ferner aus der US-PS 4,915,950 ein TTS für Nikotin, bei dem sich eine Depotschicht (13) zwischen einem als Steuereinrichtung wirkenden Klebstoff (14) und einem Verankerungskleber (12) befindet. Die Wirkstoffdepotschicht kann aus 20 Vlies, z. B. Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyamiden, Viskose (Rayon) oder Baumwolle und insbesondere aus 100%-igem Polyestervlies bestehen. Die Verwendung von Papier wird hierin weder beschrieben noch dadurch nahegelegt.

25 Es wurde nun gefunden, daß man TTS mit gegenüber dem bekannten Stand der Technik erheblich besserer Qualität erhält, wenn man an Stelle der bekannten Stützmaterialien, insbesondere auch Geweben wie Vlies, als Trägerstoff Papier verwendet. Papier unterscheidet sich grundsätzlich von Geweben einschließlich Vliesstoffen dadurch, daß in ihm die Cellulosefasern zu einer dünnen Schicht durch Verfestigung verbunden sind. Im Papier beruht der Zusammenhalt der Fasern, abgesehen von der mechanischen Haftung und dem Verhaken der Fasern, auf 30 chemischen Bindungen (Wasserstoffbrücken), die sich bei der Papierherstellung zwischen den Hydroxylgruppen der Cellulosemoleküle ausbilden. Diese chemische

Bindung ist so stark, daß Papier in der Zugfestigkeit sogar gewöhnlichen Baustahl übertreffen kann (RM Consult Papiermaschinen Info – <http://home.t-online.de/home/rm.consult/rm-info.htm> vom 17.11.1998). Papier hat darüber hinaus den Vorteil, daß es ein hohes Flüssigphasenaufnahmevermögen besitzt, das sich

- 5 nach DIN ISO 8787 durch die Saughöhe kennzeichnen läßt. So wurde für Papier mit einem Flächengewicht von 26 g/m² eine Saughöhe in Längsrichtung von 146 mm/10min und in Querrichtung von 143 mm/10min gemessen gegenüber Werten von ca. 110 und 80 mm/10min bei dem obengenannten Vliesstoff Parafex III/40, wobei im Reihenversuch die Werte für den Vliesstoff sehr stark streuten. Papier
10 enthält in der Regel kein Bindemittel, so daß Unverträglichkeiten zwischen Wirkstoff und Bindemittel nicht auftreten können.

Gegenstand der Erfindung ist also ein transdermales therapeutisches System, enthaltend als wesentliche Merkmale

- 15 a) eine der Haut abgewandte, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht,
b) mindestens ein Wirkstoffdepot,
c) eine Matrix, die mit dem Wirkstoffdepot in Verbindung steht und die Abgabe des Wirkstoffs steuert, und
d) eine haftklebende Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf der
20 Haut,
wobei das Depot und/oder die Matrix noch Stützmaterialien enthalten,
das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Stützmaterial aus Papier besteht.

- Die erfindungsgemäße Verwendung von Papier als Stützmaterial und inertem
25 Hilfsstoff hat mehrere Vorteile. Bei der Verwendung von Geweben, wie Vliesen, tritt trotz guter Dosiertechnik immer noch eine gewisse Streuung der auf das einzelne TTS übertragenen Wirkstoffmenge auf. Beispielsweise wurde festgestellt, daß die auf die einzelnen TTS verbrachten Nikotinmengen bei Verwendung eines Vlieses (Fasergemisch Zellwolle/Baumwolle 70:30, Flächengewicht 40 g/m²) eine Streuung
30 von etwa 4 % aufweisen. Verwendet man stattdessen erfindungsgemäß Papier, ist die Streuung erheblich geringer; sie liegt dann je nach Flächengewicht des Papiers deutlich unter 2 %, z. B. bei einem Papier mit einem Flächengewicht von 23 g/m² unter 1,9 % und bei einem Papier mit einem Flächengewicht von 26 g/m² sogar unter

1,2 %. Bevorzugt sind Papiere mit einem Flächengewicht von 9 bis 60, vorzugsweise 15 bis 40 und insbesondere 20 bis 35 g/m².

Die erfindungsgemäße Verwendung von Papier als Stützmaterial in TTS hat jedoch nicht nur für die Gleichförmigkeit der hergestellten TTS Bedeutung, sondern auch für die verfahrenstechnische Herstellung. Nach einem bekannten Verfahren wird eine definierte Menge des Wirkstoffs mit einem Tampon auf das Stützmaterial übertragen. Es liegt in der Natur der Sache, daß dabei eine gewisse Menge des Stützmaterials vom Tampon abgerieben und bei dem Ablösen des Tampons vom Stützmaterial mitgrissen wird. Dies macht es erforderlich, daß der Tampon in gewissen Abständen gereinigt und damit das Herstellungsverfahren unterbrochen werden muß. Bei der erfindungsgemäßen Verwendung von Papier ist der Abrieb deutlich geringer, was dadurch erklärt werden kann, daß die Papierfasern miteinander fester verbunden sind als beispielsweise die Fasern in einem Vlies oder anderem Gewebe.

Bekanntlich gibt jedes Gewebe faserige Anteile ab. Durch die erfindungsgemäße Verwendung von Papier wird es nun ermöglicht, daß die Funktionsfähigkeit des Tampons mindestens um das 10-fache, in der Regel sogar um das 50-100-fache verlängert wird, so daß dessen Reinigung und damit eine Unterbrechung des Herstellungsprozesses weit seltener notwendig werden.

Erfnungsgemäße TTS können in verschiedener Weise ausgebildet sein. Geeignete Ausgestaltungen sind in den anliegenden Figuren 1 und 2 wiedergegeben, wobei auch weitere Ausführungsformen möglich sind, z. B. wie sie in der Internationalen Anmeldung WO 88/01516 wiedergegeben sind. Nach den Figuren 1 und 2 bestehen die TTS aus einer Rückschicht (10), einer Reservoirmatrix (12), einem oder mehreren Depots (14) und einer Fixierungseinrichtung (16), die noch mit einer Schutzfolie versehen ist, die vor der Verabreichung abgezogen wird, so daß das System dann auf die Haut (18) angebracht wird. Die Schutzfolie soll naturngemäß ebenfalls für den Wirkstoff undurchlässig sein.

Für die Rückschicht, die Reservoirmatrix, die Fixierungseinrichtung und die Schutzfolien werden dem Fachmann bekannte Materialien verwendet.

- Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur verbesserten Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit verminderter Streuung der aufgetragenen Wirkstoffmengen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Wirkstoff in üblicher Weise mittels eines Tampons auf ein Stützmaterial aufgetragen wird, das
- 5 aus Papier besteht. Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird durch die erfindungsgemäße Arbeitsweise eine Streuung (relative Standardabweichung) der aufgetragenen Wirkstoffmenge von weniger als 2 %, insbesondere unter 1,2 % erreicht.
- 10 Gegenstand der Erfindung ist schließlich auch die Verwendung von Papier als Stütz- und Verteilungsmedium in transdermalen therapeutischen Systemen.
- Die erfindungsgemäßen Systeme eignen sich grundsätzlich für alle der trans-
dermalen Verabreichung zugänglichen Wirkstoffe. Insbesondere seien außer den
oben erwähnten noch genannt Lidocain, Diphenylhydraminhydrochlorid, Salbutamol,
5-Fluoruracil und als Sexualhormon das Oestradiol sowie Gestagene wie
Norethindronacetat, Levonorgestrel.
- 15 Beispiel 1
- 20 Es wird zunächst eine Hafklebermasse HS hergestellt durch Homogenisieren von
a) 933 g eines Handelsproduktes (@Durotak 387-2516 der Fa. National Starch and
Chemical, Zutphen, Niederlande – das ist eine 40 %ige Lösung eines selbstver-
netzenden Acrylatpolymeren auf Basis von 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat,
25 Acrylsäure und Titanchelatester in einem Lösungsmittelgemisch aus Essigsäure-
ethylester, Ethanol, Heptan und Methanol) mit
b) 8 g eines Triglycerids fraktionierter Kokosfettsäuren (C_8-C_{10} ; @Miglyol 812 der Fa.
Hüls AG, Witten, Deutschland).
- 30 Daneben werden 6210 g @Durotak 387-2516, 553 g Essigsäureethylester und 311 g
Ethanol mit 66 g des zuvor genannten Triglycerids sowie 626 g eines Acrylharzes aus
Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern (@Eudragit E 100

der Fa. Röhm-Pharma, Darmstadt, Deutschland) versetzt und homogenisiert (Klebermasse MS).

Daneben werden 72 g ®Eudragit E 100 in 101 g Nikotin eingetragen und darin

5 gelöst. Es resultiert die Wirkstoffzubereitung.

Die Haftklebermasse HS wird so auf eine abhäsig ausgerüstete Schutzschicht (A) aufgetragen, daß nach Abdampfen der Lösemittel eine Haftkleberschicht mit einem Flächengewicht von 40 g/m² gebildet wird.

10

Die Klebermasse MS wird so auf eine andere abhäsig ausgerüstete Schutzschicht (B) aufgetragen, daß nach Abdampfen der Lösemittel ein Film mit einem Flächengewicht von 220 g/m² entsteht. Dieser Film wird auf die auf der Schutzschicht (A) aufgebrachte Haftkleberschicht aufkaschiert. Es resultiert die Unterbahn.

15

In einem weiteren Beschichtungsgang wird die Klebermasse MS so auf eine weitere abhäsig ausgerüstete Schutzschicht (C) aufgetragen, daß nach Abdampfen der Lösemittel ein Film mit einem Flächengewicht von 110 g/m² entsteht, auf den die für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht aufkaschiert wird. Es wird dabei die

20

Oberbahn gebildet.

Nach dem Abziehen der abhäsig ausgerüsteten Schutzschicht (B) von der Unterbahn werden Ronden aus einem Vliesstoff (Fasergemisch Zellwolle/ Baumwolle 70:30 – Flächengewicht 40 g/m²) bzw. Papier (26 bzw. 24 g/m²) mittig positioniert.

25

Anschließend wird die Wirkstoffzubereitung auf die Vliesstoff- bzw. die Papierronden dosiert.

Die Oberbahn wird nach Abziehen der abhäsig ausgerüsteten Schutzschicht (C) auf

30 die Unterbahn (ausgerüstet mit Vliesstoff- bzw. Papierronden und dotiert mit Wirkstoffzubereitung) aufkaschiert, und es werden transdermale therapeutische Systeme ausgestanzt. Das Ergebnis ist in der Tabelle wiedergegeben.

<u>Anzahl gefertigter TTS</u>	<u>Reinigung des Tampons</u>	
	<u>Vliesstoff</u>	<u>Papier</u>
1.200	notwendig	nein
2.400	erneut notwendig	nein
3.600	erneut notwendig	nein
4.800	erneut notwendig	nein
über 100.000	(fortlaufend nach jeweils 1.200 TTS)	nein

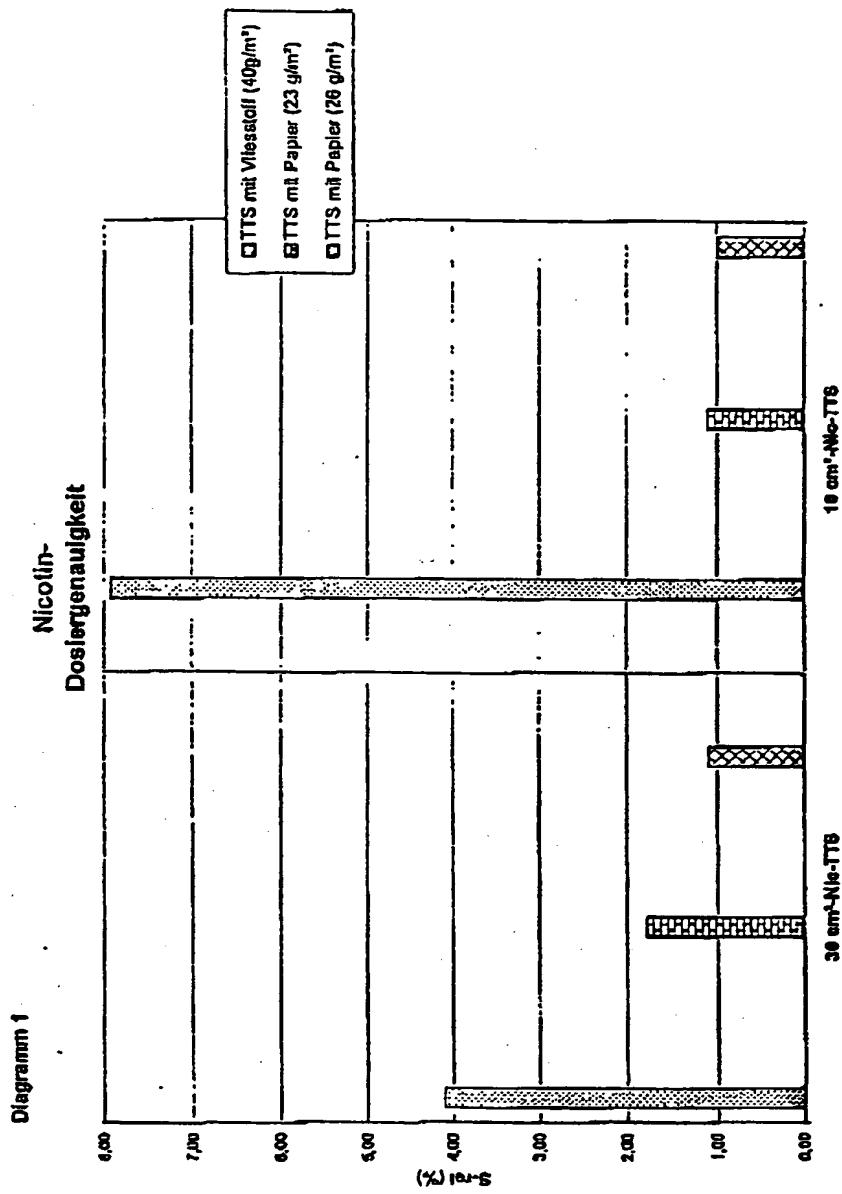
Wie die Tabelle zeigt, können bei der Verwendung von Vliesstoff lediglich 1.200 transdermale therapeutische Systeme gefertigt werden. Danach ist eine Reinigung der Wirkstoffübertragungseinheit (Tampon) erforderlich. Dagegen lassen sich bei

- 5 Einsatz von Papier mehr als 100.000 transdermale therapeutische Systeme fertigen, ohne daß es zu einem Maschinenstillstand aufgrund einer erforderlich werdenden Reinigung kommen muß.

Beispiel 2

10 Entsprechend Beispiel 1 wurden transdermale therapeutische Systeme hergestellt und die Dosiergenauigkeit bestimmt.

15 Es wurde bestimmt, wieviel Nikotin die einzelnen transdermalen therapeutischen Systeme enthielten und die Ergebnisse statistisch ausgewertet. Dabei zeigte sich, daß transdermale therapeutische Systeme, die unter Verwendung von Papier hergestellt wurden, eine deutlich geringere relative Standardabweichung (S-rel(%)) aufwiesen (siehe Diagramm (1)).



P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Transdermales therapeutisches System, enthaltend als wesentliche Merkmale

- 5 a) eine der Haut abgewandte, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht,
- b) mindestens ein Wirkstoffdepot,
- c) eine Matrix, die mit dem Wirkstoffdepot in Verbindung steht und die Abgabe
 des Wirkstoffs steuert, und
- d) eine haftklebende Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf
 der Haut,

10 wobei das Depot und/oder die Matrix noch Stützmaterialien enthalten,
 dadurch gekennzeichnet, daß das Stützmaterial aus Papier besteht.

15 2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß der Wirkstoff ein oder mehrere Sexualhormone, Nitroglycerin,
 Scopolamin, insbesondere aber Nikotin oder eine Kombination von Sexualhormonen
 ist.

20 3. Verfahren zur verbesserten Herstellung von transdermalen therapeutischen
 Systemen mit verminderter Streuung der aufgetragenen Wirkstoffmengen, dadurch
 gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in üblicher Weise mittels eines Tampons auf ein
 Stützmaterial aufgetragen wird, das aus Papier besteht.

25 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Streuung der
 aufgetragenen Wirkstoffmenge unter 2 %, insbesondere unter 1,2 % liegt.

30 5. Ausführungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, dadurch
 gekennzeichnet, daß das Papier ein Flächengewicht von 9-60, vorzugsweise 15-
 40, insbesondere 20-35 g/m² hat.

6. Verwendung von Papier als Stütz- und Verteilungsmedium in transdermalen
 therapeutischen Systemen.

Zusammenfassung

5

Transdermales therapeutisches System und Verfahren zu seiner Herstellung

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das als

10 wesentliche Merkmale eine der Haut abgewandte, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht, mindestens ein Wirkstoffdepot, eine Matrix, die mit dem Wirkstoffdepot in Verbindung steht und die Abgabe des Wirkstoffs steuert, und eine haftklebende Fixierungseinrichtung für das therapeutische System auf der Haut enthält, wobei das Depot und/oder die Matrix noch Stützmaterialien aus Papier enthalten.

15

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung.

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
498
499
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
598
599
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
689
690
691
692
693
694
695
696
697
697
698
699
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
789
790
791
792
793
794
795
796
797
797
798
799
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
889
890
891
892
893
894
895
896
897
897
898
899
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
988
989
989
990
991
992
993
994
995
996
997
997
998
999
999
1000

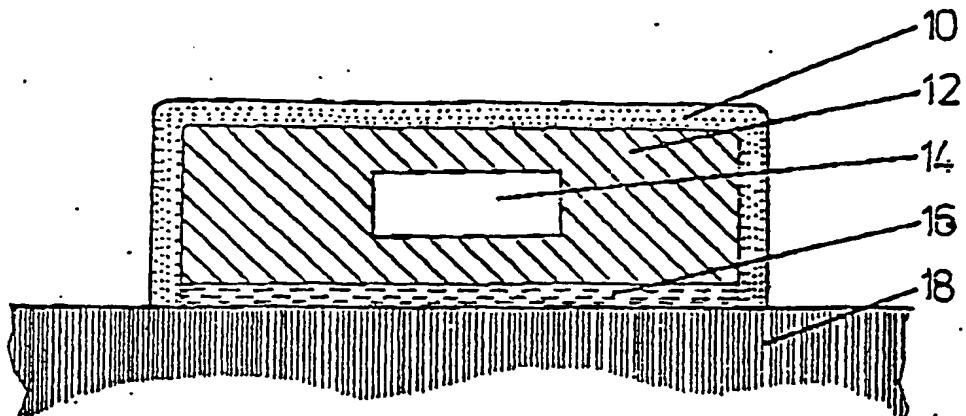


Fig.1

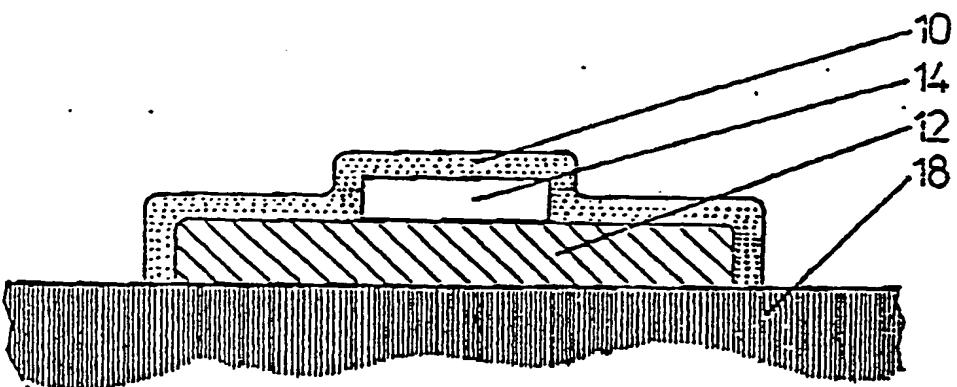


Fig.2

THIS PAGE BLANK (USPS TO)